

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

USPOSTAVLJANJE PLURIPOTENTNOSTI EMBRIONALNIH
MATIČNIH STANICA

ESTABLISHING PLURIPOTENCY OF EMBRYONIC STEM
CELLS

SEMINARSKI RAD

Jelena Mandić

Preddiplomski studij biologije

(Undergraduate Study of Biology)

Mentor: doc.dr.sc. Romana Gračan

Zagreb, 2019.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. OSOBINE MATIČNIH STANICA	3
2.1. Dioba i obnavljanje matičnih stanica	3
2.2. Nespecijaliziranost matičnih stanica	4
2.3. Mogućnost specijalizacije matičnih stanica	4
3. STANIČNA POTENTNOST	5
4. EMBRIONALNE MATIČNE STANICE	7
4.1. Otkriće embrionalnih matičnih stanica	7
4.2. Nastanak embrionalnih matičnih stanica	7
4.3. Kultura embrionalnih matičnih stanica	9
4.4. Humane embrionalne matične stanice (hES stanice)	10
4.5. Pluripotentnost ES stanica	11
4.6. Transkripcijski faktori	12
4.7. Faktori koji utječu na pluripotentnost mišjih ES stanica in vitro	13
4.8. Funkcija Oct4 u pluripotentnosti ES stanica	13
4.9. Funkcija Nanog transkripcijskog faktora u pluripotentnosti ES stanica	13
5. PREDNOSTI I NEDOSTACI PLURIPOTENTNOSTI ES STANICA	15
6. ZAKLJUČAK	16
7. LITERATURA	17
8. SAŽETAK	19
9. SUMMARY	19

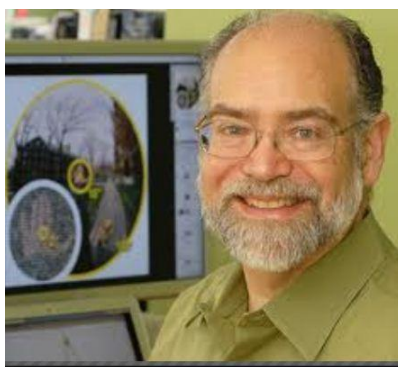
1. UVOD

Matične stanice su nespecijalizirane stanice u ljudskom tijelu koje su sposobne postati specijalizirane stanice, svaka s novim specijaliziranim staničnim funkcijama. One se mogu svrstati u četiri široke vrste na temelju njihova porijekla: matične stanice iz embrija, matične stanice fetusa, matične stanice iz pupkovine i matične stanice odrasle osobe (Bongso i sur. 2005).

Embrionalne matične stanice otkrili su Martin Evans i Matthew Kaufman (Slika 1 i 2) 1981. godine kada su ih prvi put uzgojili *in vitro*. Njihovo veliko otkriće za rezultat dalo je jednostavan model na temelju kojeg su se mogla vršiti daljnja istraživanja o embriološkom razvitku i diferenciranju stanica tijekom rasta.



Slika 1. Martin Evans (<https://www.britannica.com/biography/Martin-Evans>)



Slika 2. Matthew Kaufman (<http://geneticengineeringinfo.blogspot.com/2013/05/life-of-matthew-h-kaufman.html?m=1>)

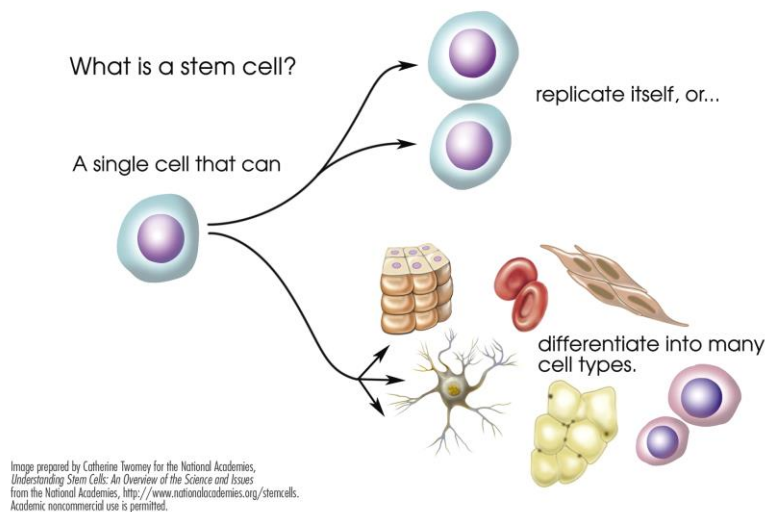
Osim toga, otkriće je dalo podlogu za buduća istraživanja o kreiranju matičnih stanica iz ljudskih blastocista. Također, mogućnost pretvaranja (diferencijacije) u druge

stanice otvaralo je brojne ideje o budućim metodama liječenja gdje bi se bilo koja vrsta tkiva mogla uzgojiti u laboratoriju i zamijeniti s bolesnim tkivom na čovjeku. Ljudsku matičnu stanicu prvi put je izdvojio J.A. Thomson 1998. Taj događaj potvrdio je mogućnost razvoja regenerativne medicine i dao zamaha budućim istraživanjima (Rippon i sur. 2004).

2. OSOBINE MATIČNIH STANICA

Što su uopće matične stanice i koje su njihove osobine? Kao što je u uvodu već opisano, matične stanice su posebne stanice u ljudskom tijelu. Imaju tri osobine po kojima su poznate (Slika 3):

- Dijeljenje i samoobnavljanje
- Nespecijalizirane su
- Mogu postati specijalizirane stanice



Slika 3. Osobine matične stanice (<https://nas-sites.org/stemcells/stem-cell-basics/download-stem-cell-figures/>)

2.1. Dioba i obnavljanje matičnih stanica

Matične stanice imaju posebnu sposobnost da se dijele i obnavljaju tijekom duljih vremenskih razdoblja. Neke stanice u ljudskom organizmu poput mišićnih ili živčanih u normalnim uvjetima se ne repliciraju, ali matične stanice brzo proliferiraju. To u osnovi znači da one same stvaraju velik broj kopija i početna populacija matičnih stanica može proizvesti milijune stanica u samo nekoliko mjeseci u laboratorijskim uvjetima. Razumijevanje diobe i obnavljanja matičnih stanica pomaže znanstvenicima da otkriju što se događa tijekom disfunkcionalne diobe stanica koja dovodi do stanica raka. Također im može pomoći odgovoriti na pitanje kako je regulirana proliferacija i diferencijacija stanica.

2.2. *Nespecijaliziranost matičnih stanica*

Nespecijalizirana priroda matičnih stanica jedna je od njenih najzanimljivijih osobina. To podrazumijeva da matičnim stanicama nedostaju specifični dijelovi koji im daju mogućnost obavljanja specijaliziranih funkcija u tijelu. Ako se uzme srčani mišić u obzir, on funkcionira tako da pumpa krv kroz tijelo. Ako se razmotri živčana stanica koja šalje signale drugim živčanim stanicama te ostatku tijela, njena zadaća bila bi da omogući pokretanje. Matična stanica ne posjeduje specifičnu funkciju, ali ima sposobnost diferencijacije u specifičnu stanicu s određenom funkcijom. Točni čimbenici koji omogućuju matičnim stanicama da budu nespecijalizirane i dalje su pomalo misteriozni za znanstvenike. Istraživanja su omogućila znanstvenicima da uzgajaju matične stanice u laboratoriju, ali precizni signali koji potiču proliferaciju matičnih stanica još uvijek su u velikoj mjeri nepoznati. Pronalazak čimbenika proliferacije omogućio bi brži i lakši uzgoj matičnih stanica u laboratorijskim uvjetima.

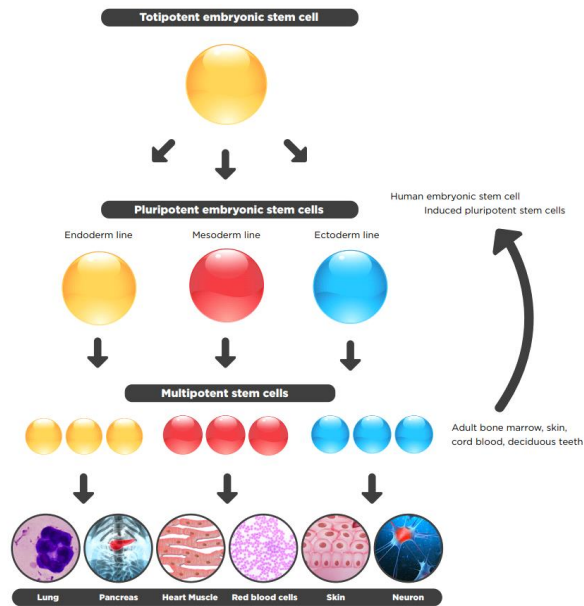
2.3. *Mogućnost specijalizacije matičnih stanica*

Sposobnost matičnih stanica da postanu specijalizirane stanice je presudna. U tom procesu diferencijacije, nespecijalizirane matične stanice proizvode specijalizirane. Smatra se da geni stanice reguliraju unutarnje signale koji pokreću taj proces. Ti geni nose specifičan kod ili upute za sve dijelove i funkcije stanice. Vanjski signali su oni izvan stanice koji uključuju kemikalije oslobođene iz drugih stanica, fizičke veze s obližnjim stanicama i razne druge molekule u okolnom području. Trenutno znanstvenici traže sličnosti i razlike između signala jedne matične stanice drugoj. Na kraju, odgovori će omogućiti istraživačima da pronađu načine za kontrolu diferencijacije matičnih stanica. Uz kontrolu, znanstvenici mogu lakše uzgajati stanice i tkiva za određene potrebe (<https://stemcelloverview.weebly.com/references.html>).

3. STANIČNA POTENTNOST

Sposobnost diferencijacije u specijalizirane tipove stanica i sposobnost dobivanja bilo kojeg tipa zrele stanice naziva se potencija. Potentnost matičnih stanica određuje potencijal diferencijacije, tj. potencijal diferenciranja u različite tipove stanica. Stanice se prema potencijalu dijele na: totipotentne, pluripotentne, multipotentne, oligopotentne i unipotentne (Slika 4). U sljedećim točkama svaki tip je zasebno opisan.

- Totipotentne matične stanice mogu se diferencirati u tipove embrionalnih i izvanembrionalnih stanica. Takve stanice mogu izgraditi cjelovit i održiv organizam. Ove stanice nastaju stapanjem jajne stanice i spermija. Jedine totipotentne stanice su oplođena jajna stanica i stanice koje su dobivene u prvim nekoliko dioba oplođenog jajašca.
- Pluripotentne matične stanice su potomci totipotentnih stanica i mogu se diferencirati u gotovo sve stanice, tj. stanice dobivene iz bilo kojeg od tri zametna listića. Ove pluripotentne stanice karakteriziraju samoobnova i potencijal diferencijacije za sve tipove stanica odraslog organizma. To su prave matične stanice, s potencijalom da naprave bilo koju diferenciranu stanicu u tijelu. Embrionalne matične stanice su pluripotentne.
- Multipotentne matične stanice mogu se razviti u brojne stanice, ali samo one iz blisko povezane obitelji stanica. Vrsta stanica u koje se ove matične stanice mogu razviti je ograničena. To su prave matične stanice, ali se mogu razlikovati samo u ograničenom broju tipova. Na primjer, koštana srž sadrži multipotentne matične stanice koje potiču razvoj svih krvnih stanica, ali ne i druge vrste stanica. Odrasle hematopoetske matične stanice su multipotentne.
- Oligopotentne matične stanice mogu se razviti u samo nekoliko tipova stanica, kao što su limfoidne ili mijeloidne matične stanice. Epitel rožnice je oligopotentan.
- Unipotentne stanice mogu proizvesti samo jedan tip stanice i to svoj tip. One se razlikuju od ne-matičnih stanica po tome što imaju svojstvo samoobnavljanja. Unipotentne stanice su mišićne matične stanice (Bindu i sur. 2011).

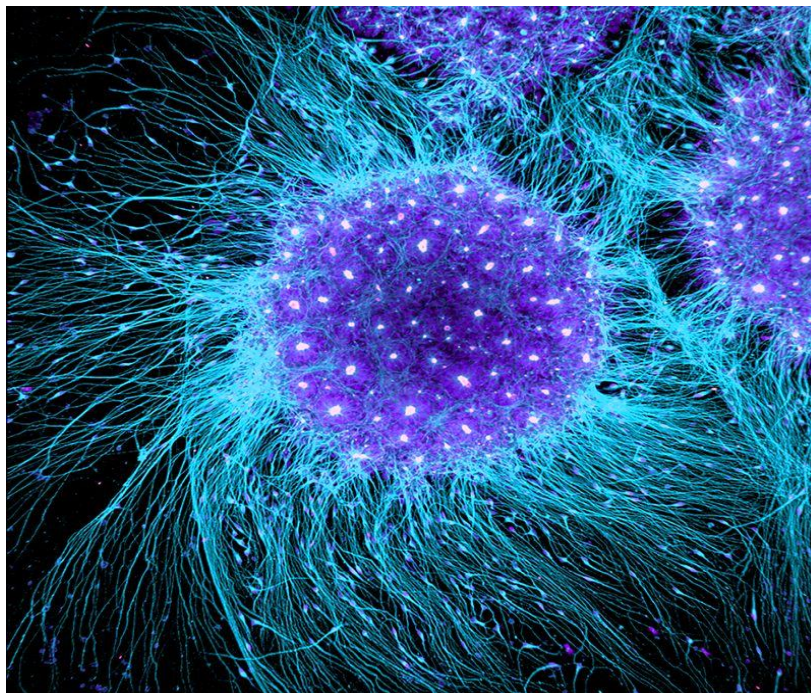


Slika 4. Hijerarhija potentnosti matičnih stanica
<https://www.technologynetworks.com/cell-science/articles/cell-potency-totipotent-vs-pluripotent-vs-multipotent-stem-cells-303218>)

4. EMBRIONALNE MATIČNE STANICE

4.1. Otkriće embrionalnih matičnih stanica

Kao što je u uvodu već istaknuto, embrionalne matične stanice otkrili su Martin Evans i Matthew Kaufman 1981. godine kada su ih prvi put uzgojili *in vitro*. Otkriće embrionalnih matičnih stanica (Slika 5) potaknulo je brojna daljnja istraživanja. Istraživanje embrionalnih matičnih stanica za cilj ima doprinos u otkrivanju različitih bolesti te uspostavljanje i pronalazak specifičnih terapija te pomoći samim bolesnicima.



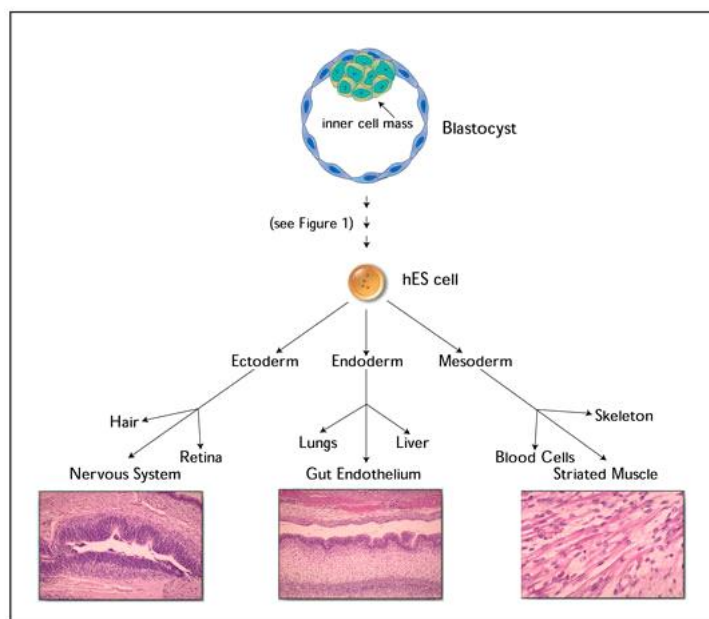
Slika 5. Neuronske rozete, izolirane iz humanih embrionalnih matičnih stanica
(<https://www.nature.com/articles/d41586-018-03268-4>)

4.2. Nastanak embrionalnih matičnih stanica

Točno prije 20 godina, izolirane su prve ES stanice iz preimplantata miša, iz stadija blastociste. Pozadina otkrića leži u istraživanju teratokarcinoma, spontanog tumora testisa u miševa i ljudi, koji utječe na različita tkiva poput kose, mišića, kostiju i čak potpunih zuba. Sredinom sedamdesetih razvojni biolozi otkrili su da se teratokarcinomi mogu inducirati u miševa prenošenjem embrija na mjesta izvan maternice i da sadrže

nediferencirane matične stanice. Ove matične stanice karcinoma embrija (ili EC) mogu se izolirati i uzgajati u kulturi bez gubitka sposobnosti diferencijacije. To se najbolje demonstrirano unošenjem u embrije; ako je izveden iz smeđeg miša i stavljen u blastocistu iz albina, potomci koje je udomiteljica dobila bili su smeđi i bijeli. Matične stanice su formirale "himere" i pridonijele su svim somatskim tkivima(npr. Melanociti). Nakon diferencijacije, EC stanice više nisu maligne; oni su stoga postale ne samo koristan model za proučavanje razvoja karcinoma, već su se za to zanimali onkolozi koji su testirali diferencijaciju-indukciju kao terapiju za teratokarcinom. Iako je to u konačnici propalo, patolozi su prikupili nekoliko dijagnostičkih biljega za nediferencirane stanice, korisne u određivanju terapije i prognoze. U međuvremenu, razvojni biolozi su se bavili pitanjem da li bi bilo moguće izolirati matične stanice izravno iz mišjih embrija, bez posredovanja teratokarcinoma. Godine 1981. dvije su skupine uspjele uspostaviti stanične linije mišjih embrionalnih matičnih stanica (ES stanica) (Passier i sur. 2003).

Embrionalne matične stanice (engl. ES cells, embryonic stem cells) predstavljaju izolirane i u kulturi stanica uzgajane totipotentne stanice zametka. One mogu nastati izdvajanjem i kultiviranjem bilo koje od navedenih vrsta stanica, oplođene jajne stanice, blastomera, embrioblasta ili epiblasta. Međutim, embrionalne matične stanice se dobivaju redovito iz zametka u stadiju blastociste od stanica embrioblasta. U stadijima razvoja prije blastociste, zbog premalog broja stanica teško je izolirati dovoljno stanica za uspostavljanje kulture stanica. Embrionalne matične stanice su kulture stanica izvedene od embrionalnog tkiva epiblasta, odnosno unutrašnje mase stanica blastociste. Embrionalne stanice epiblasta su pluripotentne i iz njih se razvijaju sljedeći slojevi: ektoderm, endoderm i mezoderm. (Slika 6). Dakle, mogu se razviti u svaku od više od 200 tipova stanica odraslog tijela čovjeka kada imaju dovoljnu stimulaciju za specifičan tip stanica. Od njih ne nastaju izvanembrionalne membrane ili placenta. Kada nemaju podražaj za diferencijaciju, embrionalne stanice će se nastaviti dijeliti *in vitro*, a svaka sestrinska stanica će ostati pluripotentna. Zanimljivo je da su embrionalne matične stanice dobivene isključivo od zametaka sisavaca dok su pokusi na pticama i ribama bili samo djelomično uspješni. Prve su takve stanice bile iz zametka miša, potom štakora, hrčka, zeca, svinje, ovce, krave, konja i majmuna, a također i čovjeka (<http://medicinar.mef.hr/assets/arhiva/maticne-stanice1.pdf>).

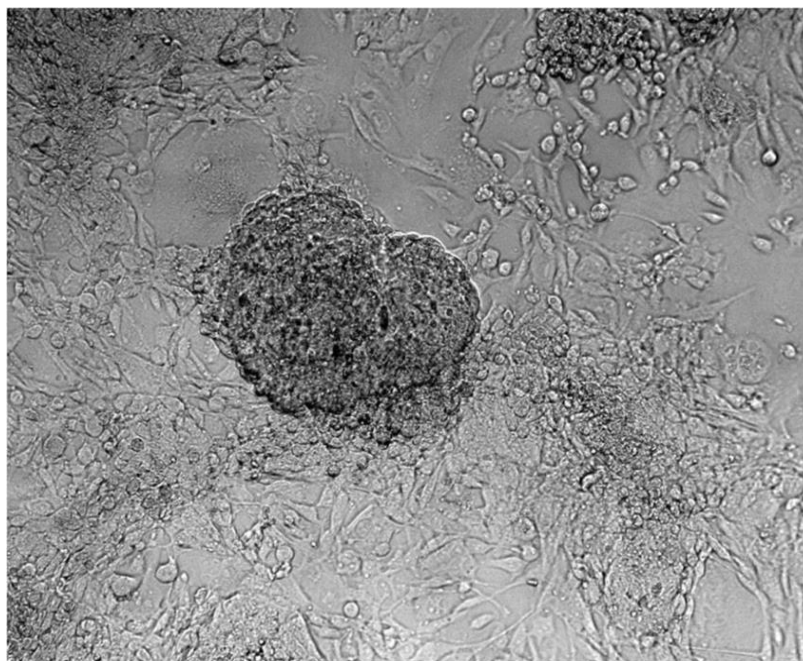


Slika 6.: Diferencijacija hES stanica u tri zametna sloja
<https://www.biology.iupui.edu/biocourses/N100/hEScells.html>

4.3. *Kultura embrionalnih matičnih stanica*

Kod kulture mišjih embrionalnih matičnih stanica (mES) najupečatljivija je činjenica da se te stanice uzgajaju u petrijevki u inkubatoru, mogu se gledati pod mikroskopom, s njima se mogu vršiti pokusi i na kraju u jednom trenutku imaju sposobnost postati stanice živog miša. Ovo svojstvo ogleda se i u njihovom izgledu u kulturi stanica (Slika 7). Dio tih stanica ostaje stalno u nediferenciranom stanju i ponaša se na jednak način kao da su još uvijek stanice embrioblasta. To su gusto zbijene male sitne stanice organizirane u jasno odvojene nakupine vezane za podlogu. Okolne stanice iskazuju spremnost matičnih stanica da nastave svoj razvoj i diferencijaciju, što se očituje gubitkom opisanog izgleda. Stanice se povećavaju i šire po podlozi bez točno određene granice prema okolini. Embrionalne matične stanice istovremeno pokazuju obje slike u kulturi, nediferencirane i diferencirane stanice, pokazujući spremnost nediferenciranih stanica da se po potrebi diferenciraju. Ta nestabilna ravnoteža održava se odgovarajućim čimbenicima rasta. Dio proizvode embrionalni fibroblasti koji predstavljaju podlogu na koju se nasađuju te stanice, dio je iz fetalnog kravljeg seruma koji je dodatak mediju u kojem se stanice uzgajaju. A najvažniji čimbenici rasta dodaju se direktno u medij (u miša čimbenik inhibicije leukemije, LIF, engl. *Leukemia inhibitory factor*) i osiguravaju da stanice ostanu nediferencirane. Embrionalne matične stanice mogle bi se u nedogled

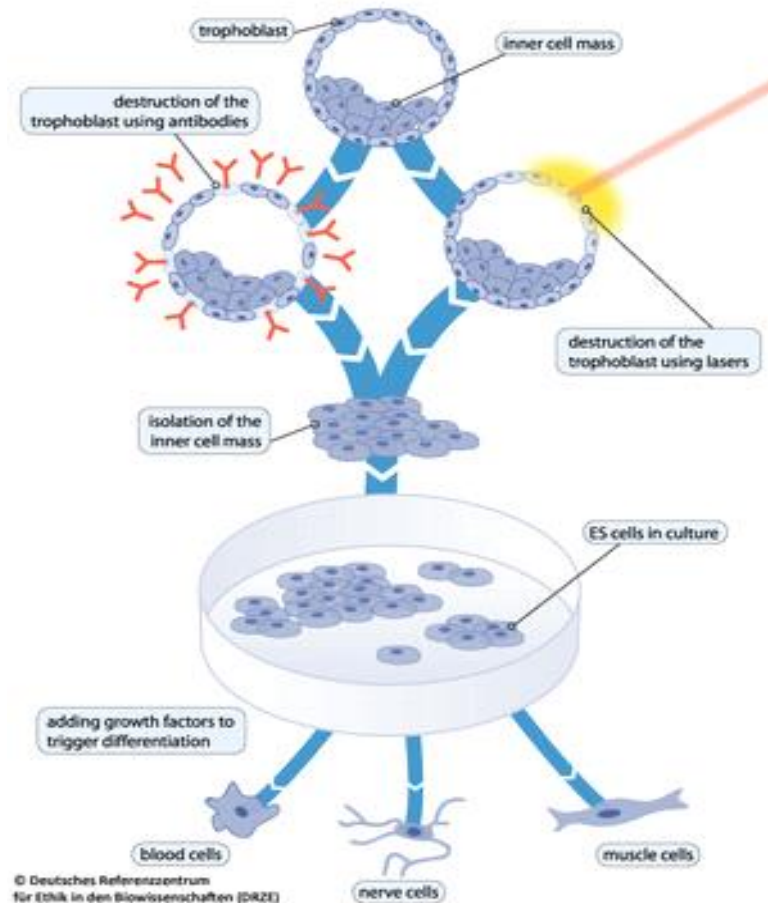
održavati u kulturi, no s brojem presađivanja iz petrijevke u petrijevku povećava se broj diferenciranih stanica i genetskih grešaka koje smanjuju njihove sposobnosti, tako da je idealno koristiti ih u pokusima uz što manje presađivanja od trenutka izolacije.(<http://medicinar.mef.hr/assets/arhiva/maticne-stanice1.pdf>).



Slika 7. mES stanice i kolonija mišjeg fibroblasta
(https://www.researchgate.net/figure/Stem-cell-culture-Mouse-embryonic-stem-cells-400-integrating-a-colony-that-is-under-a_fig6_267274004)

4.4. Humane embrionalne matične stanice (hES stanice)

Embrionalne matične stanice su pluripotentne matične stanice i mogu se diferencirati u gotovo sve stanice sva tri zametna listića (Bindu i sur. 2011). Humane embrionalne matične stanice (hES stanice) potiču na razmišljanje jer su besmrtni i imaju gotovo neograničen razvojni potencijal. Nakon višemjesečnog rasta u posudama za kulturu, ove izvanredne stanice zadržavaju sposobnost stvaranja različitih stanica od mišićnih do živčanih i krvnih stanica - potencijalno bilo koje vrste stanica koje čine tijelo. Proliferativni i razvojni potencijal hES stanica obećava suštinski neograničenu opskrbu specifičnim tipovima stanica za temeljna istraživanja i transplantacijske terapije za različite bolesti, naprimjer Parkinsonova bolest, leukemija, različite bolesti srca .

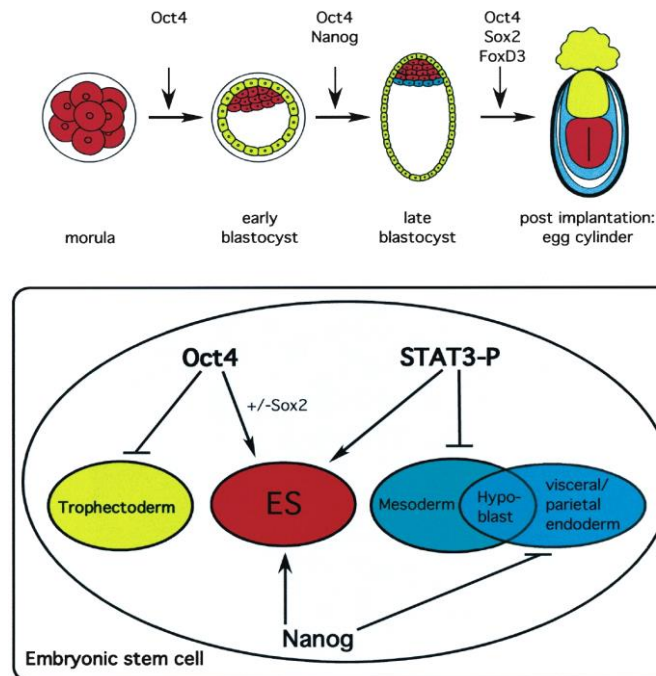


Slika 8. Dobivanje humanih embrionalnih matičnih stanica (<http://www.drze.de/in-focus/research-cloning/modules/derivation-of-human-embryonic-stem-cells>)

4.5. Pluripotentnost ES stanica

Embrionalne matične stanice od velikog su interesa za znanost upravo zbog svog pluripotentnog potencijala. No što je to što te stanice čini pluripotentnim? Mehanizam po kojem funkcionira sama pluripotentnost nije u potpunosti otkriven. Pluripotentne embrionalne matične stanice (ESC) i inducirane pluripotentne matične stanice (iPSC) daju širok spektar mogućnosti za buduću uporabu u terapijama zamjene tkiva zbog njihove sposobnosti da se samostalno obnavljaju na neodređeno vrijeme i da se diferenciraju u sve odrasle vrste stanica (Slika 8) Učinkovito iskorištavanje ovog terapijskog potencijala zahtjeva mnogo dublje razumijevanje molekularnih procesa na radu u mreži pluripotentije. (Slika 10) Transkripcijski faktori *Nanog*, *Oct4* i *Sox2* nalaze se u jezgri ove mreže, gdje međusobno djeluju i reguliraju vlastiti izraz kao i brojne druge faktore pluripotentije. Od navedenih faktora jezgre, *Nanog* je kritičan za blokiranje diferencijacije pluripotentnih

stanica, i još važnije, za uspostavljanje pluripotentnog osnovnog stanja tijekom reprogramiranja somatskih stanica. I mišji i humani *Nanog* mogu tvoriti dimere *in vivo*, dopuštajući im da preferiraju interakciju s određenim faktorima i obavljaju jedinstvene funkcije (Saunders i sur. 2013).



Slika 9. Transkripcijski faktori i njihovo djelovanje ([https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(03\)00394-5](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(03)00394-5))

4.6. Transkripcijski faktori

Da bi naše tijelo imalo različite tipove stanica, mora postojati neki mehanizam za kontrolu ekspresije naših gena. U nekim stanicama su isključeni određeni geni, dok su u drugim stanicama transkribirani i prevedeni u proteine. Transkripcijski faktori (Slika 9) su jedan od najčešćih alata koje naše stanice koriste za kontrolu ekspresije gena. Transkripcijski faktori (TFs) su molekule uključene u regulaciju ekspresije gena. Oni su obično proteini, iako se također mogu sastojati od kratke, nekodirajuće RNA. TF-ovi se također obično nalaze u skupinama ili kompleksima, tvoreći višestruke interakcije koje omogućuju različite stupnjeve kontrole nad stopama transkripcije. Transkripcijski faktori samo su jedan od načina kojim naše stanice izražavaju različite kombinacije gena, omogućujući diferencijaciju u različite tipove stanica, tkiva i organa koji čine naše tijelo. Taj je mehanizam kontrole iznimno važan, osobito u svjetlu nalaza Projekta ljudskog genoma gdje se spoznalo da ljudi posjeduju manje gena u genomu nego što se do tad

smatralo. To znači da različite stanice nisu nastale iz diferencijalne ekspresije potpuno različitih skupova gena, ali je vjerojatno da imaju različite razine selektivne ekspresije istih skupina gena (<https://www.thebalance.com/what-are-transcription-factors-375675>).

4.7. Faktori koji utječu na pluripotentnost mišjih ES stanica in vitro

- LIF (leukemia inhibitory factor) - podržava nediferencirano stanje mišjih ES stanica aktiviranjem signalnog pretvarača STAT3 (Smith i sur. 1988)
- BMP4 - u prisutnosti LIF, BMP4 može povećati samoobnavljanje i pluripotenciju mišjih ES stanica aktiviranjem članova Id gena (inhibicija diferencijacije) (Ying i sur. 2003)
- Wnt/beta - katenin - uloga Wnt / beta-katenin signalizacije u samoobnavljanju ES stanica je sporno pitanje (Dravid i sur. 2005)

4.8. Funkcija Oct4 u pluripotentnosti ES stanica

Oct4 jedan je od najvažnijih transkripcijskih faktora, koji je bitan za održavanje pluripotencije i *in vivo* i *in vitro*. *Oct4* je transkripcijski faktor POU (engl. *Pituitary Octamer Unc transcription factor*) domene koji je specifično izražen u svim pluripotentnim stanicama tijekom embriogeneze miša i također u nediferenciranim ES stanicama. Gubitak pluripotencije u ES stanicama često je praćen nizom regulacije *Oct4*. Mišji embriji s nedostatkom *Oct4* ne uspijevaju se razviti iznad stupnja blastociste zbog nedostatka pluripotentnog ICM, što ukazuje na kritičnu ulogu *Oct4* u održavanju pluripotencije ES stanica *in vivo* (Nichols i sur. 1998).

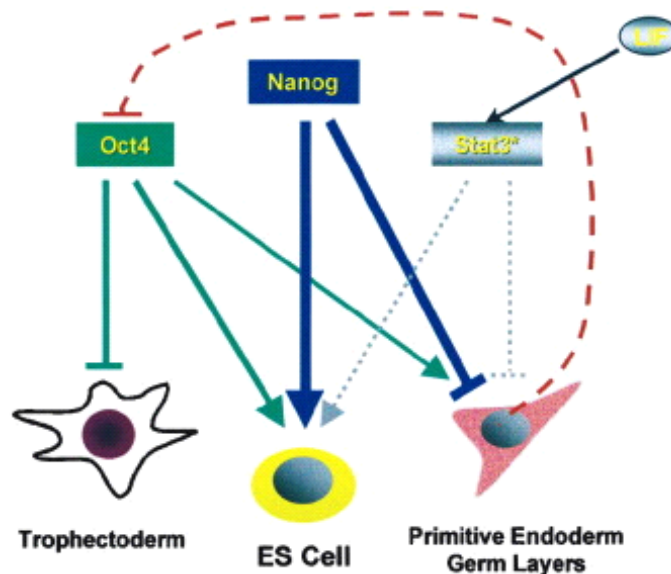
4.9. Funkcija Nanog transkripcijskog faktora u pluripotentnosti ES stanica

Nanog ima ključnu ulogu u reguliranju sudbine stanica pluripotentnog ICM-a tijekom embrionalnog razvoja održavajući pluripotentni epiblast i sprječavajući diferencijaciju na primitivnu endodermu. *Nanog* mRNA se prvo otkriva u unutarnjim stanicama zbijenih morula tijekom razvoja mišjeg embrija, zatim se ograničava na ICM i nestaje u trofoektodermu u fazi blastocista. U kasnijim blastocistama, ekspresija *Nanog* je dodatno ograničena u epiblastu i isključena iz primitivne endoderme. Nakon implantacije,

ekspresija *Nanog* je smanjena, ali se može otkriti u zametnim stanicama genitalnih grebena E11.5 mišjih embrija (Chambers i sur. 2003).

Za ES mišje stanice, najistaknutija uloga *Nanog* faktora je u tome što visoka razina *Nanog* može održati pluripotenciju u odsutnosti ekstrinzičnog faktora LIF, što sugerira da *Nanog* može biti glavni nizvodni efektor za vanjske čimbenike. U novije vrijeme, istraživanja na ljudskim ES stanicama pokazuju da visoke razine *Nanog* u ES stanicama omogućuju im da dobro rastu u stanju bez hrane (Darr i sur. 2006).

The Transcription Factor Network in ES cells



Slika 10. Transkripcijski faktori u ES stanicama
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867403003921>)

5. PREDNOSTI I NEDOSTACI PLURIPOTENTNOSTI ES STANICA

Za razliku od odraslih matičnih stanica, ES stanice su pluripotentne i teoretski mogu dovesti do bilo kojeg tipa stanica ako su izložene odgovarajućim stimulansima. Dakle, ES stanice imaju veći terapijski potencijal od odraslih matičnih stanica. Međutim, postoje četiri glavne prepreke za terapijsku primjenu ES stanica. Prvo, pokazalo se da je usmjeravanje ES stanica da se diferenciraju u određeni tip stanica izazovno. Drugo, ES stanice mogu potencijalno prerasti u kancerogeno tkivo. Treće, nakon transplantacije, može doći do imunološke neusklađenosti koja rezultira odbijanjem domaćina. Četvrto, sakupljanje stanica iz potencijalno održivog embrija potiče etička pitanja. U vrijeme ove publikacije postoje samo dva tekuća klinička ispitivanja koja koriste stanice dobivene iz ljudskog ES-a. Jedno ispitivanje je sigurnosna studija za primjenu ljudskih oligodendrocitnih prekursora dobivenih ES-om u bolesnika s paraplegijom (Genron sa sjedištem u Menlo Parku, Kalifornija). Drugo je korištenje ljudskih ES-izvedenih retinalnih pigmentiranih epitelnih stanica za liječenje sljepoće koja je posljedica makularne degeneracije (Advanced Cell Technology, Santa Monica, CA, USA) (Leventhal i sur. 2012).

6. ZAKLJUČAK

Pluripotentnost ES stanica jedno je od najvažnijih i znanstvenicima najuzbudljivijih svojstava ES stanica. Mogućnost da se zbog svog svojstva pluripotentnosti stanice razviju u bilo koju funkcionalnu stanicu sva tri zametna sloja daje velike mogućnosti u napretku znanosti. Mehanizam transkripcijskih faktora koji utječu na pluripotentnost ES stanica daje nadu mnogim bolesnicima u napretku liječenja različitih vrsta bolesti. Transkripcijski faktori koji reguliraju pluripotentnost ES stanica ključ su razvoja i jedan od najčešćih alata koje naše stanice koriste za kontrolu ekspresije gena. Otkrivanjem mehanizama funkcioniranja transkripcijskih faktora u budućnosti bi dovelo do novih spoznaja na području medicine.

7. LITERATURA

- Bindu HA, Srilatha B, 2011. Potency of Various Types of Stem Cells and their Transplantation, *Journal of Stem Cell Research and Therapy*, 1:115, (doi:10.4172/2157-7633.1000115)
- Bongso A, Lee EH, 2005. Stem Cells: From Bench to Bedside, World Scientific
- Chambers I, Colby D, Robertson M, Nichols J, Lee S, Tweedie S, Smith A, 2003. Functional expression cloning of Nanog, a pluripotency sustaining factor in embryonic stem cells, *Cell*, 113(5): 643-55.
- Darr H, Mayshar Y, Benvenisty N, 2006. Overexpression of NANOG in human ES cells enables feeder-free growth while inducing primitive ectoderm features, *Development*, 133(6): 1193-201.
- Dravid G, Ye Z, Hammond H, Chen G, Pyle A, Donovan P, Yu X, Cheng L, 2005. Defining the role of Wnt/beta-catenin signaling in the survival, proliferation, and self-renewal of human embryonic stem cells, *Stem Cells*, 23(10): 1489-501.
- Leventhal A, Chen G, Negro A, Boehm A, 2012. The benefits and risks of stem cell technology, *Oral Diseases*, 8(3): 217-22. (doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01870.x.)
- Nichols J, Zevnik B, Anastassiadis K, Niwa H, Klewe, Nebenius D, Chambers I, Schöler H, Smith A, 1998. Formation of pluripotent stem cells in the mammalian embryo depends on the POU transcription factor Oct4, *Cell*, 95(3): 379-391.
- Pan G, Thomson JA, 2007. Nanog and transcriptional networks in embryonic stem cell pluripotency, *Cell Research*, 17(1): 42-9.
- Passier R, Mummery C, 2003. Origin and use of embryonic and adult stem cells in differentiation and tissue repair, *Cardiovascular Research*, 58(2): 324–335.
- Rippon HJ, Bishop AE, 2004. Embryonic Stem Cells, *Cell Proliferation*, 37:23-34.
- Saunders A, Faviola F, Wang J, 2013. Concise Review: Pursuing Self-Renewal and Pluripotency with the Stem Cell Factor Nanog, *Stem Cells*, 31(7)
- Smith AG, Heath JK, Donaldson DD, Wong GG, Moreau J, Stahl M, Rogers D, 1988. Inhibition of pluripotential embryonic stem cell differentiation by purified polypeptides, *Nature*, 336: 688–690.
- Ying QL, Nichols J, Chambers I, Smith A, 2003. BMP induction of Id proteins suppresses differentiation and sustains embryonic stem cell self-renewal in collaboration with STAT3. *Cell*, 115(3): 281-92.

Izvori s interneta:

<http://medicinar.mef.hr/assets/arhiva/maticne-stanice1.pdf>

<https://www.thebalance.com/what-are-transcription-factors-37567>

https://stemcells.nih.gov/info/Regenerative_Medicine/2006Chapter1.htm#note1

<https://www.nature.com/articles/7310125#ref20>

<http://medicinar.mef.hr/assets/arhiva/maticne-stanice1.pdf>

<https://stemcelloverview.weebly.com/stem-cell-timeline.html>

<https://books.google.hr/books?id=TpgNYimj288C&printsec=frontcover&hl=de#v=onepage&q&f=false>

https://stemcells.nih.gov/info/Regenerative_Medicine/2006Chapter1.htm#ref34

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867403003921>

<https://academic.oup.com/molehr/article/14/9/513/1168808>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3752464/>

8. SAŽETAK

Matične stanice jedno su od najplodonosnijih područja u znanosti zbog svojih velikih mogućnosti i primjene u napretku čovječanstva u borbi s različitim oblicima bolesti. Embrionalne matične stanice zbog svog pluripotentnog potencijala postale su velik izazov u znanstvenim krugovima. Utjecaj unutrašnjih i vanjskih čimbenika od okoliša preko različitih transkripcijskih faktora na ES stanice od fundamentalne je važnosti za nova istraživanja. Jedan od najvažnijih čimbenika je otkriti u potpunosti mehanizam funkcioniranja transkripcijskih faktora koji utječu na pluripotentnost ES stanica. Otkrićem funkcioniranja tih mehanizama došlo bi se do otkrića funkcioniranja i različitih bolesti koje ovise o pluripotentnosti stanica i greškama koje se događaju na staničnoj razini. Sve te mogućnosti vode k jednom cilju: napretku čovječanstva. Razvojem na polju ES stanica povećava se broj mogućnosti za različite vrste liječenja i borbu protiv najopasnijih bolesti današnjice poput karcinoma, leukemija, bolesti krvožilnog sustava.

9. SUMMARY

Stem cells are one of the most rewarding fields in science because of their large potential and benefit to the mankind in curing various types of diseases. Due to their pluripotent potential, embryonic stem cells became very interesting for scientists. The influence of inner and outer factors like environment or different transcription factors on ES cells holds significant importance for the future research. One of the most important factors is to discover how does the mechanism of transcription affect the pluripotency of an ES cell. Discovery of those mechanisms would lead to a discovery of the way in which different diseases manifest which are directly connected to pluripotency. Errors which happen on a cell level could also be explained. By expanding the knowledge on ES cells, the possibilities in discovering new types of medicine would also be expanded. Some of the mankind's currently most notorious diseases like cancer, leukaemia or bloodstream diseases could easily be cured.